

⑨日本国特許庁(JP)
⑩公開特許公報(A)

⑪特許出願公開
昭54-154724

⑫Int. Cl.²
C 07 C 93/14
C 07 C 51/42
C 07 C 65/135//
C 07 B 19/00

識別記号 ⑬日本分類
16 C 432
16 C 64

厅内整理番号
7248-4H
7824-4H
6347-4H

⑭公開 昭和54年(1979)12月6日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑮新規な光学活性塩基およびその製造方法

⑯特 願 昭54-50767
⑰出 願 昭54(1979)4月24日
優先権主張 ⑯1978年4月25日 ⑮イギリス
(G B) ⑯16197/78
⑱發明者 バーナード・ジョン・アーミテ
ツジ

イギリス国ノツテインガム・ペ
ーストン・プラムコーテ・ドラ
イブ・ウエスト105

⑲出願人 ザ・ブーツ・コンパニー・リミ
テツド
イギリス国ノツテインガム・セ
ーン・ロード・ウエスト1
⑳代理 人 弁理士 浅村皓 外4名

明細書

1. 発明の名称

新規な光学活性塩基およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

- (1) (-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミン。
- (2) (+)-異性体を実質的に含まない(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミン。
- (3) (+)-マンデル酸を用いて形成された(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミンの塩を結晶化させることによりこのラセミ体塩基を分割することを特徴とする(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミンの製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な光学活性塩基に関する。本出願人による出版中の日本特許出願號53-26448号には、ヨ-アリールプロピオン酸のキラル(chiral)有機酸系塩基による塩を特定条件下に加熱するヨ-アリールプロピオン酸の不斉変換方法が開示されている。

本発明により、ラセミ体2-(-2-フルオロ-4-ビフェニルイル)プロピオン酸を競合的に(+)-異性体を含有する塩に変換しようとする場合に、(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミンから形成された塩を加熱すると、いすれのその他のキラル塩基から形成された塩を用いたときよりも良好な結果が達成されることが見出された。この異性体は新規化合物である。

従つて、本発明は(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを提供する。

本発明はまた(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミンの(+)-マンデル酸により形成された塩の結晶化によりそのラセミ体塩基を分割することよりなる(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミンの製造方法を提供する。

本発明により、この塩がその塩の2回の結晶化により光学的に純粋な(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを生成せしめることができた。(+) - 沿石酸を用いた場合には分割は生じないし、また、(+) - α-O'-ジベン

ジイル酒石酸を用いるとはほとんど光学的に純粋な塩基を得るには多回の結晶化が必要であり、しかも回収された塩基は十の回転(rotation)を有した。

本発明を次の例で説明する。本例で比旋光度は室温において、エタノール中/重量/容量で測定した(但し、純粋な化合物を用いて比旋光度を測定した遊離塩基の場合を除く)。

例1

(+) - (2-メトキシフェニル)エチルアミン(16.1g, 0.107モル)および(+) - マンデル酸(16.1g, 0.107モル)を工業用メチル化酒精(50ml)中に入れた温かい溶液を室温で一夜放置した。結晶塩を採取し、冷工業用メチル化酒精で洗浄し、次に塩を真空中で乾燥させた。この1部を遊離塩基に変えた。これは $[\alpha]_D = -92.0^\circ$ を有するヨ-イソブチリル誘導体としての特徴を有した。塩の残りの部分を工業用メチル化酒精(35ml)から再結晶化させ、純粋な(-) - (2-メトキシフェニル)エチルアミン

ンモニウム(+) - マンデレートを得た。この生成物を水性水酸化ナトリウム(20ml, 1N)中に溶解し、遊離塩基をエーテル中で半離した。エーテル抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させ、次に蒸留し、(-) - a - (2-メトキシフェニル)エチルアミンを生成した; 沸点: 125~127°C/25mm。
 $[\alpha]_D = -55.6^\circ$ 。ヨ-イソブチリル誘導体は $[\alpha]_D = -99.3^\circ$ を有した。

例2

(-) - a - (2-メトキシフェニル)エチルアミンおよび2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロピオン酸から形成された塩を初期沸点112°Cを有する石油留分と混合し、混合物を115°Cで72時間加熱した。石油の量は115mlでこの塩の1.0%を溶解させるような量であつた。加熱の完了時点では熱い混合物を水蒸気加熱されたナックナード斗に注ぎ出し、塩を熱い石油で洗い、次に真空で乾燥させ、塩の收率80.1%を得た。これを酸性化し、酸性物をエーテルで

抽出した。エーテル抽出液を水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次に蒸留させて。

$[\alpha]_D = +42.1^\circ$ を有する2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロピオン酸を得た。

光学的に純粋な(+) - 2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロピオン酸は $[\alpha]_D = +44.7^\circ$ を有し、この例から塩の1回の再結晶により94.0%の光学純度を有する酸を得ることができる。

比較的目的で、本発明の塩基の代りに次の塩基を用いて、下記の結果を得た:

塩	塩の收率 (%)	抽出された酸の $[\alpha]_D$ (°)
(-) - (a) - メチルベンジルアミン	80.0	+37.3
(-) - (a) - (4-イソブロピルフェニル)エチルアミン	61.2	+34.2
(+) - a - シクロヘキシルエチルアミン	61.3	+29.3
(-) - a - (3-クロルフェニル)エチルアミン	49.0	+37.0
(-) - a - (4-フルオロフェニル)エチルアミン	64.0	+37.3
(-) - a - (3-フルオロフェニル)エチルアミン	58.0	+34.9
(-) - a - (2-クロルフェニル)エチルアミン	57.6	+37.6

本発明のヤラル塩基がその他の前記ヤラル塩基のいずれを使用した場合よりも高い比旋光度を有する塩を回収できる塩をより高い收率で生成することが判る。

さらにまた、本発明の塩基を用いて得られた光学異性体と同様の純度の2-(2-フルオロ-4-ビフェニルイル)プロピオン酸を生成する塩を得るために、これらの塩基から形成された塩は少なくとも1回再結晶させる必要がある。このような追加の再結晶が望ましくない追加の処理工程であることを別にしても、收率を減少させることは明白である。

代理人 梶 村 賴

外4名

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 54 年特許願第 50767 号(特開 昭 54-154724 号, 昭和 54 年 12 月 1 日発行 公開特許公報 54-1548 号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があつたので下記のとおり掲載する。 3 (2)

Int. C 1.	識別記号	庁内整理番号
C07C 93/14		7162-4H
51/42		8318-4H
59/50		8318-4H
// C07B 57/00		7457-4H

手 続 補 正 書

昭和 60 年 5 月 8 日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和 54 年特許願第 50767 号

2. 発明の名称

新規な光学活性塩基およびその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所

(名 称)

ザ ブーフ コンパニー リミテッド

4. 代理 人

店 所

〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビルディング331

氏 名

電話 (211) 3651 (代表)

氏 名

(6669) 清 村 鮎



5. 補正命令の日付

昭 和 年 月 日

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の範
囲の詳細な説明の範

正規第三項

8. 補正の内容 別紙のとおり

9. 添付書類の目録

同時に審査請求書を提出しております。

2. 特許請求の範囲

- (1) (-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミン。
- (2) (+)-異性体を実質的に含まない特許請求の範囲第1項に記載の(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミン。
- (3) (+)-マンデル酸を用いて形成された(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミンの塩を結晶化させることによりこのラセミ体塩基を分割することを特徴とする(-)-α-(2-メトキシフェニル)エチルアミンの製造方法。

- (1) 特許請求の範囲を別紙のとおりに訂正する。
- (2) 明細書第1頁下から第4行「号」のあとに「(特開昭53-112841号)」を加入する。

PATENT SPECIFICATION

(11) 1 596 033

1 596 033

(21) Application No. 16197/78 (22) Filed 25 Apr. 1978

(44) Complete Specification Published 19 Aug. 1981

(51) INT. CL.³ C07C 93/14
C07B 19/00

(52) Index at Acceptance

C2C	220	226	227	22Y	282	29X	29Y	302
	311	31Y	321	32Y	342	34Y	364	366
	367	36Y	37X	601	620	624	628	62X
	650	658	662	682	697	699	802	AA
BW	KP	LF						

(72) Inventor: BERNARD JOHN ARMITAGE

(19)



(54) (-)- α -(2-METHOXYPHENYL)ETHYLAMINE

(71) We, THE BOOTS COMPANY LIMITED, a British Company of 1 Thane Road West, Nottingham, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:

5 This invention relates to a novel optical base.

In our cognate U.K. Application 969777; 1946/78 (Serial No. 1596032) we have described a process of asymmetric transformation of a 2-arylpropionic acid in which a salt of the acid with a chiral organic nitrogenous base is heated under specified conditions.

10 We have found that when racemic 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid is to be converted to acid containing a preponderance of the (+)-isomer better results are achieved when heating the salt formed from (-)- α -(2-methoxyphenyl)ethylamine than when using the salt formed from any other chiral base. This isomer is a novel compound.

Accordingly the invention provides (-)- α -(2-methoxyphenyl)ethylamine.

15 The invention also provides a process for preparing (-)- α -(2-methoxyphenyl)ethylamine which comprises resolving the racemic base by crystallisation of its salt formed with (+)-mandelic acid.

We have found this acid will give optically pure (-)- α -(2-methoxyphenyl)ethylamine with two crystallisations of the salt. When using (+)-tartaric acid no resolution occurred and using (+)-O,O'-dibenzoyltartaric acid four crystallisations were required to obtain almost optically pure base but the base recovered had + rotation.

20 The invention is illustrated in the following Examples in which specific rotations were measured at room temperature and in ethanol at a concentration of 1% w/v (except in the case of the free base where the rotation was measured using the neat compound).

25 *Example 1*

A warm solution of α -(2-methoxyphenyl)ethylamine (16.1 g. 0.107 mole) and (+)-mandelic acid (16.1 g., 0.107 mole) in industrial methylated spirit (50 ml) was allowed to stand at room temperature overnight. The crystalline salt was collected, washed with cold industrial methylated spirit and the salt was then dried in vacuo. A portion of this was converted into the free base and characterized as the *N*-isobutyryl derivative which had $[\alpha]_D = -92.0^\circ$. The remainder of the salt was recrystallized from industrial methylated spirit (35 ml) to give pure (-)- α -(2-methoxyphenyl)ethylammonium (+)-mandelate. This was dissolved in aqueous sodium hydroxide (20 ml. 1N) and the free base was isolated in ether. The ether extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulphate, evaporated and distilled to give (-)- α -(2-methoxyphenyl)ethylamine, b.p. 125-127°C/25mm, $[\alpha]_D = -55.6^\circ$. The *N*-isobutyryl derivative had $[\alpha]_D = -99.3^\circ$.

30 *Example 2*

The salt formed from (-)- α -(2-methoxyphenyl)ethylamine and 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid was mixed with a petroleum fraction having initial b.p. 112°C and

5

10

15

20

25

30

35

40

the mixture heated at 115°C for 72 hours. The quantity of petrol was such as to dissolve 10% of the salt at 115°C. On completion of the heating the hot mixture was filtered through a steam heated Buchner funnel, the salt washed with hot petrol and dried in vacuo, to give 80.1% yield of salt. This was acidified and the acid mixture extracted with ether. The ether extract was washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated to give 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid having $[\alpha]_D +42.1^\circ$. Optically pure (+)-2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid has $[\alpha]_D +44.7^\circ$, and acid having an optical purity of 94.0% can be obtained with one recrystallisation of the acid from this Example.

For the purposes of comparison replacing the base of the invention with the following bases gave the following results:

	Base	Yield of salt (%)	$[\alpha]_D$ of acid recovered ($^\circ$)	
15	(-)-(α)-methylbenzylamine	80.0	+31.3	15
	(-)-(α)-(4-isopropylphenyl)ethylamine	61.2	+34.2	
	(+)-α-cyclohexylethylamine	61.3	+29.3	
20	(-)-α-(3-chlorophenyl)ethylamine	49.0	+37.0	20
	(-)-α-(4-fluorophenyl)ethylamine	64.0	+37.3	
	(-)-α-(3-fluorophenyl)ethylamine	58.0	+34.9	
	(-)-α-(2-chlorophenyl)ethylamine	57.6	+37.6	

It will be seen that the chiral base of the invention gives higher yields of salt from which acid of higher specific rotation is recovered than when using any of the other chiral bases above.

In addition, it is necessary to recrystallise the salts formed from these bases at least once, to obtain salt which would yield 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid of similar optical purity to that obtained using the base of the invention. Such further recrystallisation will obviously reduce the yield still further apart from being an undesirable further processing step.

WHAT WE CLAIM IS:

1. (-)-α-(2-Methoxyphenyl)ethylamine
2. A process for preparing (-)-α-(2-methoxyphenyl)ethylamine which comprises resolving the racemic base by crystallisation of its salt formed with (+)-mandelic acid.
3. (-)-α-(2-Methoxyphenyl)ethylamine when obtained by the process claimed in claim 2.

R.D. WALDMAN,
Agent for the Applicants.